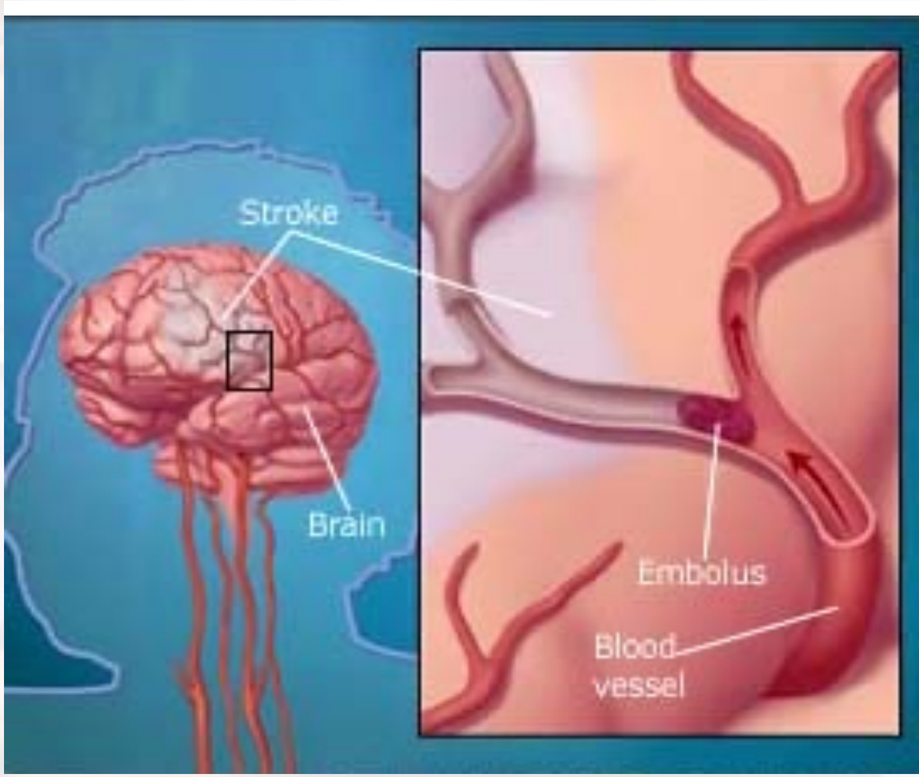
Your Company slogan in here

Agents Used in Dyslipidemia

動脈硬化疾病

- 腦動脈疾病
  - Transient ischemic attack (TIC)短暫性腦缺血
  - Cerebrovascular accident (CVA)腦血管意外
    - Subarachnoid hemorrhage蛛網膜下腔出血
    - Cerebral hemorrhage
    - Cerebral embolism
    - Cerebral thrombosis
- 冠狀動脈疾病
  - Angina pectoris
  - Myocardial infarction
  - Congestive heart failure
- 腎動脈疾病
- 末梢動脈疾病

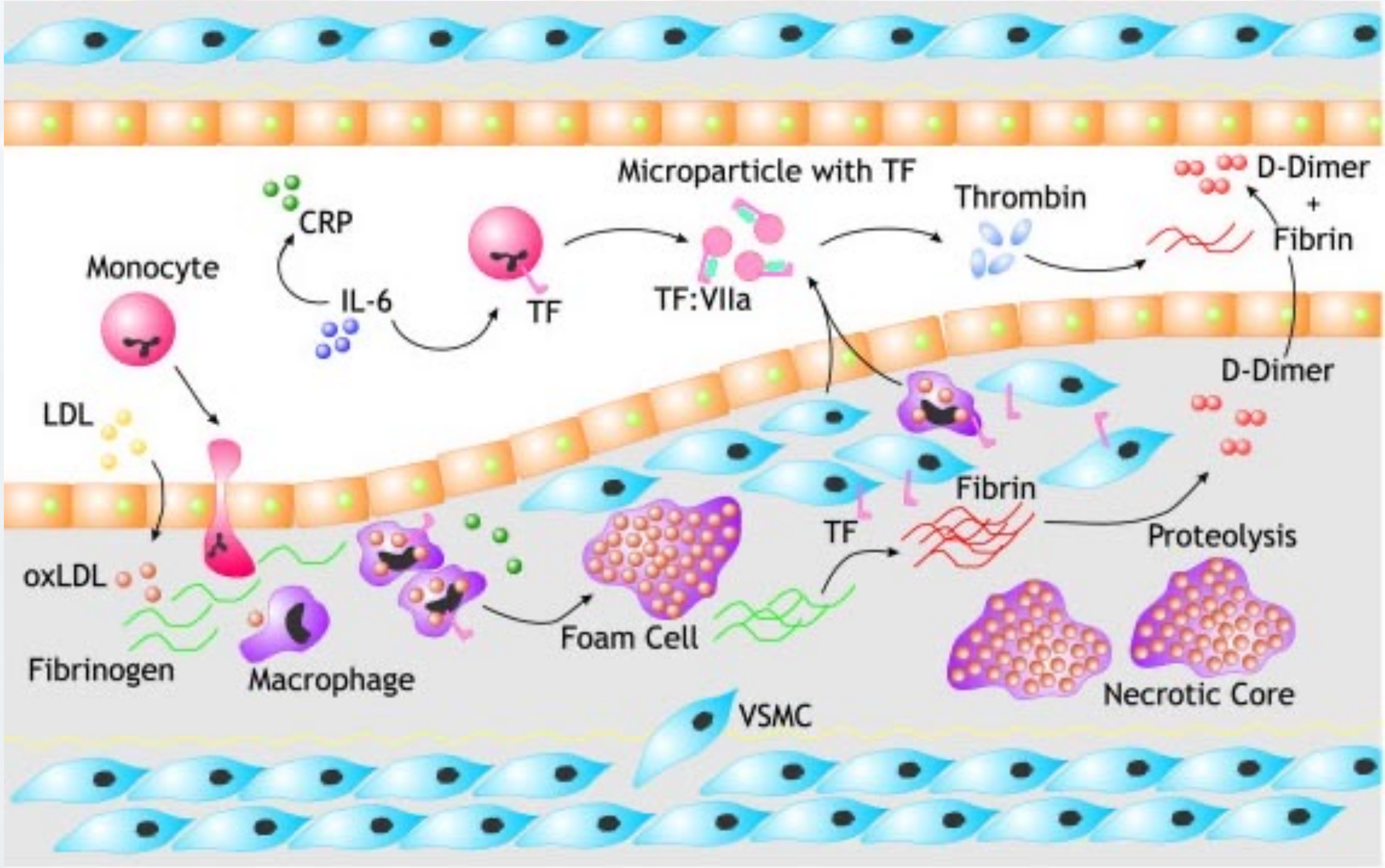


加速動脈粥狀硬化(atherosclerosis)學說

- 血管壁損傷Vascular stress impair
- 血栓損傷Thrombosis formation
- 脂質過度負荷Lipid overload
- 結構缺陷Structural defects
- 溶小體酵素缺乏Lysosome enzyme defects
- 血管細胞老化Vascular cellular senescence

動脈粥狀硬化(atherosclerosis)過程

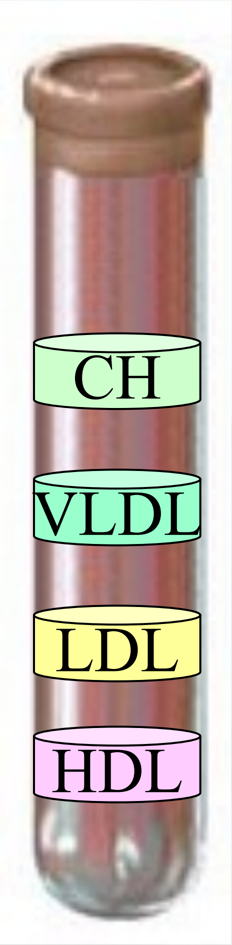
A. LDL滲入動脈管壁
B. LDL陷於動脈管壁
C. LDL受氧化等改變
D. 改變的LDL被巨噬細胞吸收
E. 形成泡沫細胞
F. 形成油脂條痕
G. 油脂條痕轉變為纖維斑塊



高血脂症

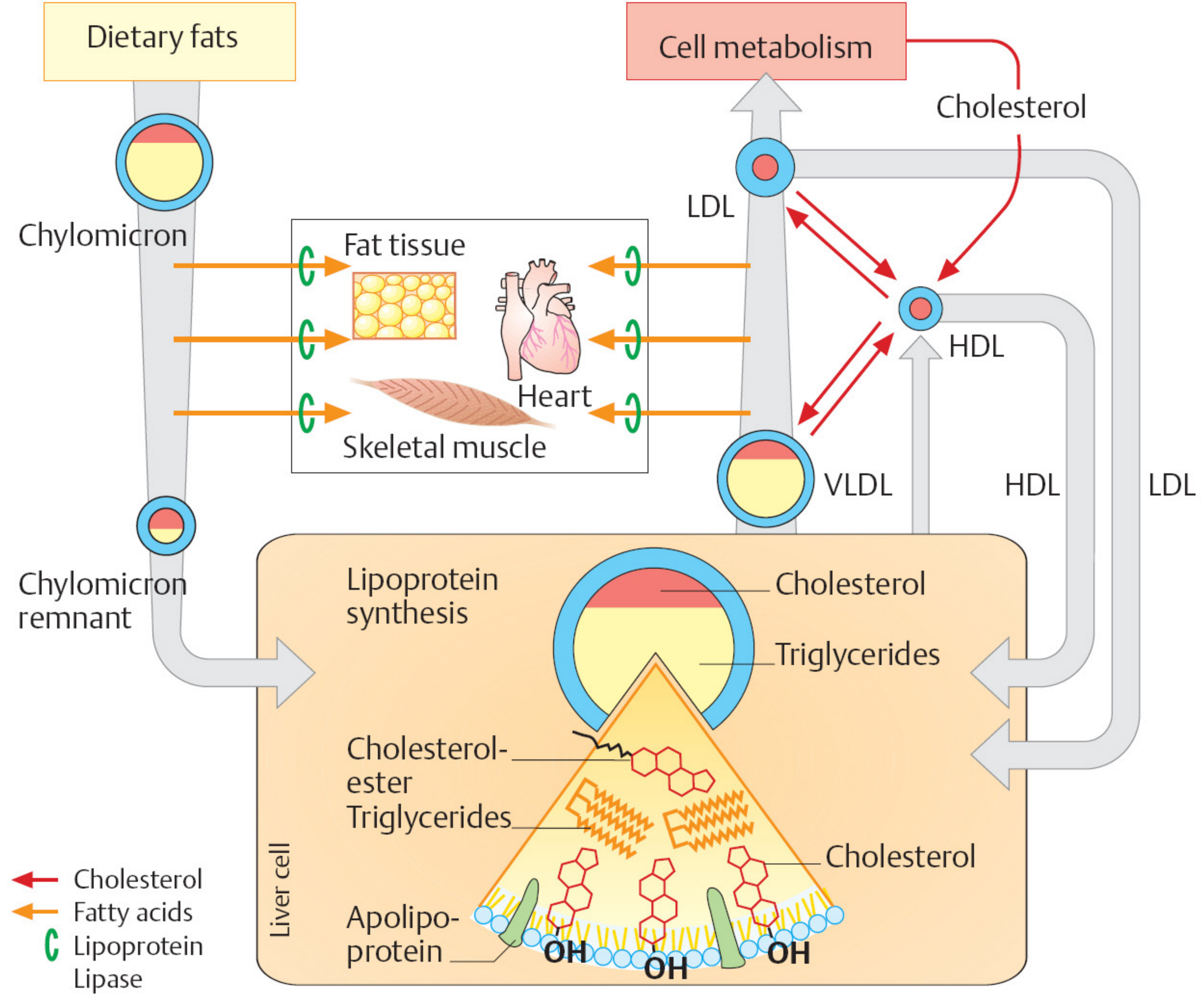
- Introduction
  - 血中脂肪物質如膽固醇、三酸甘油脂及血脂蛋白代謝異常的疾病；由於血中脂肪物質過高所產生的疾病，它是造成動脈硬化症和心臟病發生的一個重要危險因子，男性高於女性
- 病因
  - 遺傳：家族遺傳性高血脂症
  - 次發性的因素：糖尿病、肥胖症、腎病症候群、甲狀腺低能症
  - 飲食因素：每日脂肪、飽和脂肪酸、膽固醇攝取過量或飲酒過量
  - 其他：藥物如利尿劑、女性荷爾蒙、避孕葯丸、類固醇或β阻斷劑的使用等

- 脂蛋白與動脈粥狀硬化有密切關係
  - 腦動脈疾病
  - 冠狀動脈疾病
  - 腎動脈
  - 末梢動脈疾病
- 脂蛋白有四種分類
  - HDL-high density lipoprotein
  - LDL-low density lipoprotein
  - VLDL-very low density lipoprotein
  - Chylomicrons



脂蛋白依密度及組成分為四大類

脂蛋白	主成分	功能
Chylomicron	TG (81%)	運送食物TG
VLDL	TG (52%)	運送體內合成TG
LDL	膽固醇(47%)	輸送膽固醇到組織
HDL	蛋白質(46%)	移除膽固醇



Dietary fats
Cell metabolism
Cholesterol
Chylomicron
LDL
Fat tissue
Heart
Skeletal muscle
HDL
VLDL
HDL
LDL
Chylomicron remnant
Lipoprotein synthesis
Cholesterol
Triglycerides
Cholesterol-ester
Triglycerides
Cholesterol
Apolipo-protein
OH
OH
OH
Liver cell
Cholesterol
Fatty acids
Lipoprotein Lipase

血脂含量正常值

Lipid	正常值	偏高值	異常值
Triglyceride	**＜150 mg/dl** ＜1.7 mmol/l	150~200 mg/dl 1.7~2.3 mmol/l	＞200 mg/dl ＞2.3 mmol/l
Cholesterol	**＜200 mg/dl** ＜5.2 mmol/l	200~240 mg/dl 5.2~6.2 mmol/l	＞240 mg/dl ＞6.2 mmol/l
LDL-C	＜130 mg/dl	130~160 mg/dl	＞160 mg/dl
HDL(♂)	＞55 mg/dl	35~55 mg/dl	＜35 mg/dl
HDL(♀)	＞65 mg/dl	45~65 mg/dl	＜45 mg/dl

高脂蛋白血症(Hyperlipoproteinemia)

- 脂蛋白血症
  - 原發性
    - 基因決定
  - 次發性
    - 甲狀腺低下
    - 腎病
    - 高血壓
    - 肥胖
- 分類
  - I、II、III、IV、V
  - 以II及IV型最常見

I	家族性高乳糜粒血症
IIA	家族性高膽固醇症
IIB	家族性高血脂症
III	家族性脂蛋白血症異常
IV	家族性高三酸甘油脂血症
V	家族性混合型高三酸甘油脂血症

影響高密度脂蛋白(HDL)的因素

- 昇高 HDL levels 的因素
  - 增加 VLDL(Triglyceride)的清除
  - 激烈運動 Vigorous exercise
  - 適度地飲酒 Moderate consumption of alcoholic beveragees
  - 以胰島素治療 Insulin therapy, Estrogen.
- 降低 HDL levels 的因素
  - 飢餓 Starvation, 肥胖 Obesity, 肝臟疾病, 甲狀腺機能低下
  - 抽煙, 糖尿病, 腎臟疾病 尿毒 腎炎等
  - VLDL(Triglyceride)值過高
  - Progesterone, Androgens, Diuretics, Sulfonylureas, Beta-blockers.

Drug-induced Hyperlipidemia

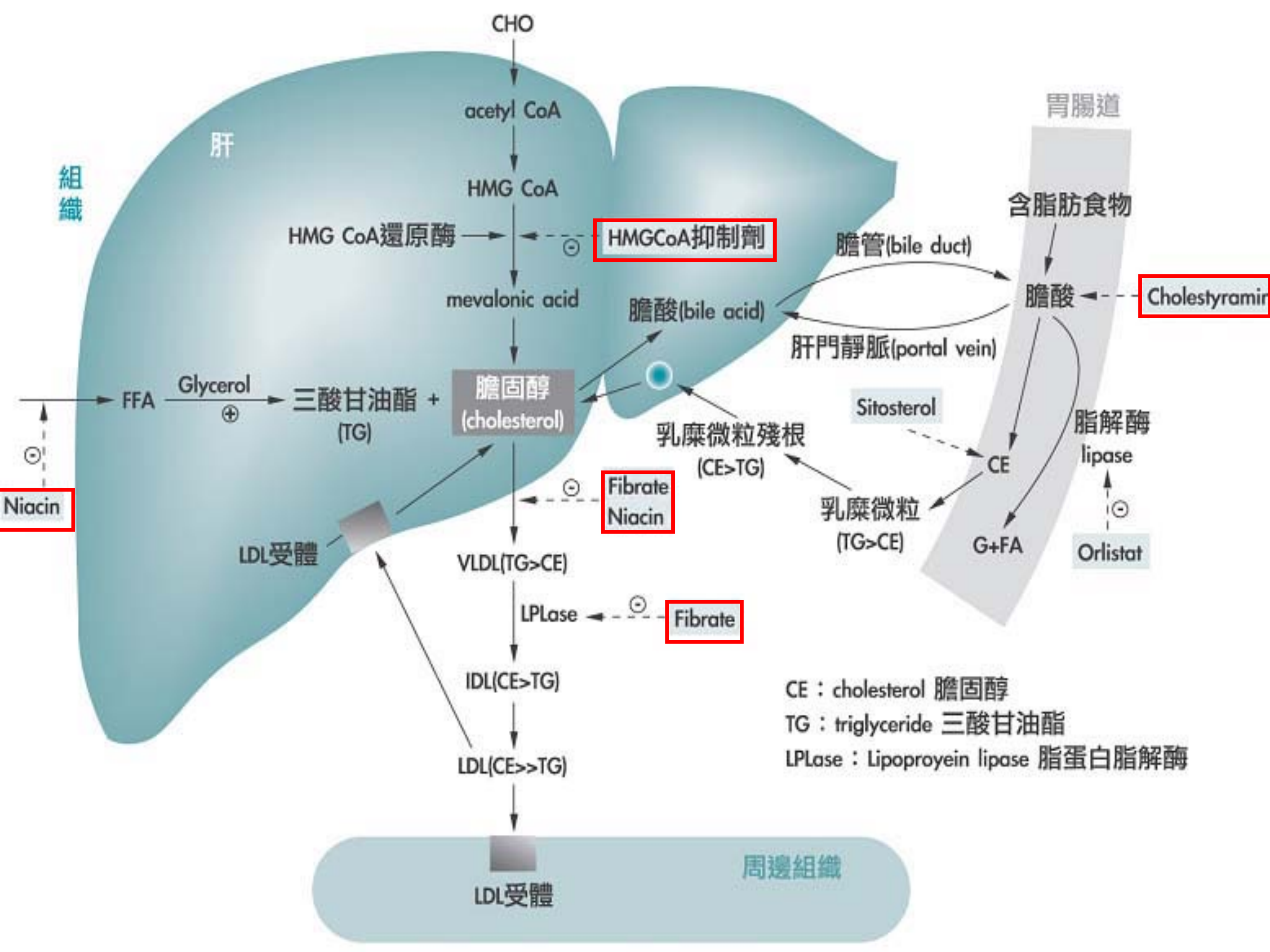
- Thiazide Diuretics
  - 5-7% cholesterol & 40-50% triglyceride
- Beta-blocker : 20-50% triglyceride
  - Cyclosporine : 15-20% cholesterol
- Oral contraceptives (monophasics)
  - 5-20% cholesterol & 10-45% triglyceride
- Glucocorticoids
  - 5-10% cholesterol & 15-20% triglyceride
- Isotretinoin & Retinoids
  - 5-20% cholesterol & 50-60% triglyceride

高血脂症治療目標

- 降低血中的脂蛋白，特別是LDL及膽固醇含量
- 加速脂蛋白的分解與促進膽固醇的移除
- 增加HDL含量
- 合併各類降血脂藥物治療高血脂症，效果更好，如Gemfibrozil與Chloestyramine；Lovastatin與Niacin併用

高血脂症治療

- 飲食療法
  - 低膽固醇食物
  - 多價不飽和脂肪食物
    - 玉米油或紅花子油
- 藥物治療
  - 膽酸結合樹脂
  - HMG-CoA reductase抑制劑
  - 纖維酸鹽
  - 菸鹼酸及其衍生物


CHO
acetyl CoA
HMG CoA
HMG CoA還原酶
HMGCoA抑制劑
mevalonic acid
肝
組織
胃腸道
含脂肪食物
膽管(bile duct)
膽酸
Cholestyramin
膽酸(bile acid)
肝門靜脈(portal vein)
FFA
Glycerol
三酸甘油酯 +
(TG)
膽固醇
(cholesterol)
Niacin
乳糜微粒殘根
(CE>TG)
Sitosterol
CE
脂解酶
lipase
乳糜微粒
(TG>CE)
G+FA
Orlistat
Fibrate
Niacin
LDL受體
VLDL(TG>CE)
LPLase
Fibrate
IDL(CE>TG)
LDL(CE>>TG)
CE：cholesterol 膽固醇
TG：triglyceride 三酸甘油酯
LPLase：Lipoproyein lipase 脂蛋白脂解酶
周邊組織
LDL受體

Anion-exchange resins

- ⇨Cholestyramine (Questran®), Colestipol
- mechanism
  - 增加膽汁酸的排除，減少膽固醇的儲存，可增加肝臟的 LDL receptors 是唯一不影響肝功能的降脂血藥
  - 本類藥物為強陰離子交換樹脂的氯鹽，在腸道與膽酸結合使其不被再吸收而由糞便排出，使肝細胞加速消耗膽固醇製造膽酸，因降低肝細胞內膽固醇含量，又促進含膽固醇之LDL在肝細胞代謝，故降低血中LDL及膽固醇濃度

Cholestyramine(Questran®) 4-8g bid
Colestipol(Colestid) 5-10g bid

- 用途
  - 治療II型高血脂症，與Niacin、Lovastatin併用。改善膽管阻塞病人因膽酸堆積造成的皮膚搔癢症；作為止瀉劑，治療嬰兒的下痢
- 副作用
  - 常見便秘、腸胃不適、噁心、脹氣等現象。干擾脂溶性維生素A、D、E、K的吸收
- 禁忌症
  - 阻塞性腸道疾病 Obstructive Bowel disease
- 藥物交互作用:會干擾其它藥物的吸收 如
  - Digoxin, Digitoxin, Warfarin, Thiazide diuretics, Beta-adrenergic blockers & Thyroid preparations.

Inhibitor HMG-CoA reductase

➪Lovastatin (Mevacor®)

- 機轉與藥理作用
  - 競爭HMG-CoA還原酶，干擾HMG還原成mevalonic acid (MVA)，此反應是合成膽固醇過程速率決定步驟，可抑制膽固醇合成。提高LDL受體活性，增加血漿HDL濃度，加速LDL的清除率
- 用途
  - 治療IIa型高血脂症(高膽固醇血症)，與Chlolestyramine併用可提高療效，並降低冠狀動脈疾病的危害性

- 副作用
  - 肌肉病變：橫紋肌溶解
  - 肝功能障礙
  - 腸胃不適
  - 干擾睡眠
  - 不可和葡萄柚汁一起服用
- 禁忌症:
  - 孕婦及哺乳婦女 小孩亦禁止服用
  - 有肝功能異常的病患 (服藥期間最好每隔三個月監測肝功能)
  - 不可與fibrates併用 以免增加肌肉病變 造成骨骼肌溶解作用
- Drugs (睡前服用藥效最佳)
  - Lovastatin(Mevacor®) 20-40mg qd or bid
  - Simvastatin (Zocor®) 10-20mg qd or bid
  - Pravastatin(Mevalotin®) 5-10mg qd or bid
  - Fluvastatin(Lescol®) 20-40mg qd or bid

Fibrates & gemfibrozil

⇨ Fibrates衍生物

- 機轉與藥理作用
  - 加強脂蛋白脂解酶的活性，使血中三酸甘油脂減少，加速VLDL的代謝清除
- 臨床用途
  - 治療三酸甘油脂為主之高血脂症，第II、III、IV、V型高血脂之病人，治療因脂肪堆積造成之脂肪瘤

- 副作用
  - GI：常見腸胃不適、腹脹痛、腹瀉
  - 皮膚炎、癢
  - 肝膽功能異常、膽結石(Clofibrate)
  - 性慾減低
- 禁忌症
  - 血清白蛋白低值(嚴重腎病變)的病患 及有肝臟或膽囊疾病的病患
- 藥物
  - Gemfibrozil(Lopid®)：降低VLDL、提升HDL濃度治療高三酸甘油脂症之首選，副作用較少
    - 900-1200mg/day 早晚各一次
  - Fenofibrate降血脂之外，促尿酸排出，治療高三酸甘油脂症併發痛風之病人
    - 200-300mg/day 一天一次

Nicotinic acid & its derivatives

⇨ Niacin、Nicotinic acid

- 作用機轉
  - 抑制肝臟VLDL之分泌，降低血中LDL量；又可增加HDL的濃度，加速排除膽固醇；促組織纖維蛋白溶解酶(tPA)的分泌
  - Niacin為輔酶，可促進身體代謝酶活性
- 用途
  - 水溶性維生素(Nicotinamide)的功能，治療糙皮病(pellagra)
  - 各類型高血脂症，與其他降血脂藥物併用療效更好。大劑量可預防胰臟炎的復發

- 副作用
  - 腸胃不適
  - 皮膚潮紅、搔癢
  - 大劑量會影響肝功能，高尿酸血及葡萄糖耐受性降低，故肝病、痛風、糖尿病病人使用要特別小心
- 禁忌症
  - 有明顯肝功能或腎功能異常的病患 請降低劑量
  - 有消化性潰瘍(Active peptic ulcer)的病患及糖尿病病患須小心服用

干擾膽固醇、脂質在腸道的吸收

- β-Sitosterol
  - 植物性類固醇，抑制腸道對膽固醇食物的吸收，副作用主要為消化不良及腸胃不適
- Orlistat(Xenical®)羅氏纖
  - 可逆性抑制lipase，干擾食物中脂肪成份的吸收，造成急於排便、油便、排氣、腹痛及嘔吐等副作用。本藥品不吸收，不影響食慾且不上癮。三餐中與食物共同服用

Probucol (Lurselle®)

- 作用機轉
  - 促進周邊組織合成apoprotein E
  - 增加代謝LDL
- 不良反應
  - Arrhythmias, Prolonged QT interval(20-25 msec.) 心室性心律不整
  - 腹瀉,噁心,脹氣,腹部疼痛
  - Reduced HDL-cholesterol
- 用法/用量
  - 500mg bid 與食物併服
- 副作用
  - 心律不整(延長心臟動作電位)

- Neomycin
  - 不易由腸道吸收，可改變腸道之叢菌
- Dextrothyroxine
  - 促進血中LDL等脂質代謝，並促進肝中膽固醇的代謝。產生心律不整，因毒性大現已不用

血脂蛋白過高症飲食原則

- 保持理想體重，超重及肥胖者，必須將體重降至正常範圍
- 限制膽固醇的攝取，蛋黃以每星期不超過3個為原則
- 禁食任何加糖（白糖、砂糖、紅糖、果糖）的食物飲料，如各種甜食、糕餅點心、蜂蜜、汽水、可樂、沙士、罐頭、果汁等
- 禁食動物性油脂，如肥肉、雞皮、鴨皮、豬皮、豬腳等，並多選用含飽和脂肪酸少的雞、鴨、魚、豆製品代替豬、牛、羊肉
- 多攝取高纖維食物，如各種蔬菜、竹筍、芹菜、空心菜、豆芽菜等。以糙米或胚芽米、全麥麵包代替精細白米、白麵包。以乾豆類代替部份的主食類，如將黃豆、或紅豆、綠豆加入糙米或胚芽米一起煮食
- 避免大量飲酒及含酒精飲料

Statins & interactions

Drug	Interacting drug	Potential effect & management
Atorvastatin	cyclosporine, erythromycin, fibrate, clarithromycin, niacin, azole 類抗黴藥, HIV protease inhibitor	rhabdomyolysis橫紋肌溶解症↑
Atorvastatin	digoxin	使digoxin 血中濃度↑
Atorvastatin Rosuvastatin	口服避孕藥	口服避孕藥血中濃度↑
Fluvastatin	rifampin	fluvastatin 之生體可用率↓50%
Lovastatin Simvastatin	Azole Antifungals	rhabdomyolysis橫紋肌溶解症↑
Lovastatin	Cyclosporine, Verapamil, Diltiazem	rhabdomyolysis橫紋肌溶解症↑

Statins & interactions

Drug	Interacting drug	Potential effect & management
Statins (Exceptions: fluvastatin, pravastatin)	Grapefruit Juice	rhabdomyolysis橫紋肌溶解症
Statins	coumarin	凝血時間↑

Drugs interactions

併用藥物	交互作用	注意事項
Oral anticoagulants + Aspirin, Salicylates + Androgens + Cephalosporins + Clofibrate + Vitamin E + H2-antagonists + Metronidazole + Erythromycin + SMZ-TMP(Bactrim) + Thyroid hormones	抑制抗凝血劑的代謝 增強抗凝血的作用	監測出血時間
Oral Anticoagulants + Barbiturates + Carbamazepine + Griseofulvin + Vit.K + Rifampin	增加肝臟抗凝血劑的代謝 減弱抗凝血的作用 但停藥時反會加強抗凝血作用	避免一併服用

併用藥物	交互作用	注意事項
Digoxin + Amiodarone + Erythromycin + Quinidine + Verapamil + Tetracycline	昇高毛地黃的血中濃度 (毛地黃的廓清率降低)	降低毛地黃劑量
Digoxin (Digitalis) + Amphotericin B + Corticosteroids + Thiazide & loop diuretic	造成低鉀血症 增加心臟毒性	監測血中鉀離子濃度 補充含高鉀的食物
Theophylline + Cimetidine + Erythromycin(Macrolides) + Quinolones + Oral contraceptives	抑制肝臟Theophylline的 代謝、血中濃度生高	注意毒性監測

併用藥物	交互作用	注意事項
Theophylline ＋Rifampin ＋Beta-blockers	減弱Theophylline的作用	避免共同使用
Aminoglycosides ＋骨骼肌弛緩劑	增強呼吸抑制作用	避免共同使用
Aminoglycosides ＋Loop diuretics ＋Cephalosporins (IV)	增加腎毒性	避免共同使用
Aminoglycosides ＋Carbenicillin ＋Piperacillin	減弱Aminoglycoside作用	避免共同使用

併用藥物	交互作用	注意事項
Beta-blockers + Antidiabetic agents (Insulin or Sulfonylureas)	抑制心跳及腎上腺素的作用，遮蓋低血糖症狀，亦可能會抑制胰島素分泌使血糖上生	避免共同服用、或使用具心臟選擇性阻斷劑
Beta-blockers + Verapamil	過度抑制心肌收縮力甚至造成心臟停止跳動	避免共同服用
Beta-blockers + Phenothiazines,wintermin + Cimetidine + Oral contraceptives	加強beta阻斷效果	降低beta-blockers劑量
Beta-blockers + Barbiturates + Hydralazine + NSAIDs + Rifampin	減弱beta阻斷效果	避免長期併用

併用藥物	交互作用	注意事項
Clonidine + Beta-blockers	高血壓反彈(Rebound)	避免一併使用
Clonidine + Tricyclic antidepressant	降壓失效或減弱	避免一併使用
Carbamazepine + Erythromycin(Macrolides) + Cimetidine + Isoniazid(INAH)	抑制Carbamazepine代謝血中濃度上生 毒性增加	TDM 調整劑量
Doxycycline + Carbamazepine + Hydantoins + Phenobarbital	加快Doxycycline代謝、降低抗菌效果	改換另一種四環素
Tetracyclines + Antacids + Ca, Fe, Mg salts	降低四環素的抗菌效果	隔開(至少三小時)服用

併用藥物	交互作用	注意事項
Alcohol + Cefamandole + Cefoperazone + Chlorpropamide + Metronidazole + Moxalactam	顏面潮紅、嘔吐、流汗、心跳加快(Disulfiram-like reaction)	服藥期間不可飲酒
Alcohol + Clonidine + Antianxiety drugs + Antihistamines + Hypnotics	中樞神經過度抑制	服藥期間不可飲酒
Antihypertensive agents + NSAIDs(long term)	降低降壓效果 前列腺素合成受抑制	避免一併使用

併用藥物	交互作用	注意事項
ACE inhibitors + Spironolactone + Potassium salts	抑制腎臟鉀離子的排泄 造成嚴重高鉀血症	避免共同使用
Corticosteroids + Oral contraceptives + Estrogens + Erythromycin + Ketoconazole	增加 Corticosteroid的副作用	避免一併使用
Corticosteroids + Barbiturates + Hydantoins + Rifampin + Chloestyramine	降低 Corticosteroid的藥效	避免一併使用

併用藥物	交互作用	注意事項
Sympathomimetics + Halothane + Reserpine + Methyldopa + Antidepressants + MAO inhibitors	增強心臟毒性 造成心跳加快、心律不整 高血壓	避免一併使用
Oral contraceptives + Ampicillin + Tetracycline	干擾女性荷爾蒙腸肝循環 使避孕失效	避免一併使用
Oral contraceptives + Barbiturates + Rifampin + Phenytoin + Griseofulvin	因女性荷爾蒙代謝增加 降低避孕效果	避免一併使用

併用藥物	交互作用	注意事項
Sulfonylureas + Chloramphenicol + Sulfonamides + Clofibrate + Salicylates	加強降血糖效果	注意低血糖反應
Probenecid + Aspirin & Salicylates	降低促進尿酸排泄藥效	避免一併使用
Allopurinol + Mercaptopurine + Azathioprine + Cyclophosphamide	增加抗癌藥之毒性	併用時必須減低劑量
Lithium + NSAIDs + Thiazide diuretics + Probenecid	減少鋰的排泄 血中濃度上升、注意毒性	調整劑量

複雜式高血壓治療

狀況	首選藥物	禁用藥物
CHF	利尿劑、ACEI 、prazosin	β-blocker (without ISA) 、reserpine
Angina	β-blocker 、Ca^{2+} antagonist	hydralazine、minoxidil、vasodilators
腦血管疾病	Ca^{2+} antagonist、hydralazine、clonidine	furosemide、α-blocker
糖尿病	ACEI 、 Ca^{2+} antagonist、prazosin	thiazide利尿劑 、non-selective β-blocker
氣喘、COPD	Ca^{2+} antagonist、vasodilators、prazosin	β-blocker
腎衰竭	ACEI 、 Ca^{2+} antagonist、prazosin	thiazide利尿劑、 β-blocker 、ACEI
性無能	ACEI 、 Ca^{2+} antagonist、 vasodilators	β-blocker
末梢血管硬化	ACEI 、 Ca^{2+} antagonist、 vasodilators	β-blocker、clonidine

Your Business Company slogan in here

Thank You !